

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 7 de abril de 2021
 Aceptado: 3 de agosto de 2021
 Publicado: 2 de noviembre de 2021

VIGILANCIA DE LAS ENFERMEDADES RARAS EN ESPAÑA: EL REGISTRO ESTATAL DE ENFERMEDADES RARAS (ReeR)

Esther Vicente (1,2) [ORCID:0000-0002-1061-2292], Eva Ardanaz (1,3) [ORCID:0000-0001-8434-2013], Enrique Ramalle-Gómara (4) [ORCID:0000-0002-6480-8397], Luis J. Echevarría (5) [ORCID:0000-0001-6882-3941], M. Pilar Mira (6), Juan Pablo Chalco-Orrego (7) [ORCID:0000-0003-4087-8419], Consuelo Benito (8), Sandra Guardiola-Villarroy (9) [ORCID:0000-0001-7807-3283], Cristina Mallol (10) [ORCID: 0000-0002-2920-9612], José Manuel Guinaldo (11), Patricia Carrillo (12), Mercedes Cáfaro (13), M. Luisa Compés (14), M. Nieves Caro (15), Verónica Alonso (16,17) [ORCID:0000-0002-8560-1336] y Pilar Soler (18), en representación del Grupo de Trabajo del Registro Estatal de Enfermedades Raras (GT-ReeR)^(*)

- (1) Sección del Observatorio de la Salud Comunitaria. Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra. Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA). Pamplona. España.
- (2) Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Pública de Navarra. IdiSNA. Pamplona. España.
- (3) CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). España.
- (4) Servicio de Epidemiología y Prevención Sanitaria. Gobierno de La Rioja. Logroño. España.
- (5) Departamento de Salud del Gobierno Vasco. Dirección de Planificación, Ordenación y Evaluación Sanitarias. Vitoria-Gasteiz. España.
- (6) Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Consejería de Salud de la Región de Murcia. Murcia. España.
- (7) Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Madrid. España.
- (8) Servicio de Atención Hospitalaria. Servizo Galego de Saúde. Santiago de Compostela. España.
- (9) Servicio de Estudios Epidemiológicos y Estadísticas Sanitarias. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Generalitat Valenciana. Valencia. España.
- (10) Servei Català de la Salut (CatSalut). Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Barcelona. España.
- (11) Servicio de Información de Salud Pública. Consejería de Sanidad de Castilla y León. Valladolid. España.
- (12) Servicio de Sistemas de Información. Servicio Canario de la Salud. Santa Cruz de Tenerife. España.
- (13) Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública y Participación de las Illes Balears. Palma de Mallorca. España.
- (14) Dirección General de Asistencia Sanitaria. Departamento de Sanidad de Aragón. Zaragoza. España.
- (15) Servicio Andaluz de Salud – Consejería de Salud y Familias de la Junta de Andalucía. Sevilla. España.
- (16) Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.
- (17) CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). España.
- (18) Subdirección General de Calidad Asistencial e Innovación. Ministerio de Sanidad. Madrid. España.

Los/las autores/as declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

(*) Grupo de Trabajo del Registro Estatal de Enfermedades Raras, GT-ReeR: Nieves Caro, Dolores Muñoz y Beatriz Muñoz (Andalucía); M. Luisa Compés y Ana Regalado (Aragón); Mario J. Margolles (Principado de Asturias); Mercedes Cáfaro (Illes Balears); Patricia Carrillo (Canarias); Francisco Díaz y Germán Romero (Cantabria); Rufino Álamo, María García López y José Manuel Guinaldo (Castilla y León); Gonzalo Gutierrez, Pilar Peces y Marta Sedano (Castilla - La Mancha); Laia Benito, Roser Francisco, Josep Jiménez, Cristina Mallol, Rita Reig y Ariadna Sanz (Cataluña); Clara Cavero, Sandra Guardiola y Óscar Zurriaga (Comunitat Valenciana); J. Mauro Ramos (Extremadura); Consuelo Benito y Raquel Vázquez (Galicia); Juan Pablo Chalco, M. Felicitas Domínguez, M. Dolores Esteban, Leticia Hernández y Ana Clara Zoni (Comunidad de Madrid); Fernando Cano, M. Pilar Mira y Joaquín Palomar (Región de Murcia); Eva Ardanaz, M. José Lasanta y Esther Vicente (Comunidad Foral de Navarra); Luis Javier Echevarría, Luis M. Oregi y M. Mercedes Ruiz-Uzkiano (País Vasco); Enrique Ramalle (La Rioja); Rebeca Benarroch, Mercedes Forja y José Maldonado (Ceuta); Daniel Castrillejo y Francisco Espínola (Melilla); Verónica Alonso y Ana Villaverde (IIER-ISCIII); Fernando Torquemada (Federación Española de Enfermedades Raras, FEDER); Cristina Fuster, Manuel Rego y Mónica Suárez (Federación Española de Enfermedades Neuromusculares, ASEM); Marta Otero, M. Dolores Perea, Jorge Rangil, Arturo Romero y Pilar Soler (Dirección General de Salud Pública, Ministerio de Sanidad).

Correspondencia:
 Esther Vicente
 Registro Poblacional de Enfermedades Raras de Navarra
 Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra
 C/ Leire, 15
 31003 Pamplona, España
 evicente@navarra.es

Cita sugerida: Vicente E, Ardanaz E, Ramalle-Gómara E, Echevarría LJ, Mira MP, Chalco-Orrego JP, Benito C, Guardiola-Villarroy S, Mallol C, Guinaldo JM, Carrillo P, Cáfaro M, Compés ML, Caro MN, Alonso V, Soler P. Vigilancia de las enfermedades raras en España: el Registro Estatal de Enfermedades Raras (ReeR). Rev Esp Salud Pública. 2021; 95: 2 de noviembre e202111186.

RESUMEN

Tradicionalmente la vigilancia epidemiológica se ha centrado en enfermedades transmisibles, pero el concepto de vigilancia en Salud Pública, incorporado en España con la *Ley 33/2011*, es más amplio e incluye las enfermedades crónicas. Las estrategias de salud para estas enfermedades necesitan disponer de información epidemiológica para mejorar el conocimiento de las necesidades sociosanitarias y facilitar la gestión eficiente de recursos.

La Unión Europea define las enfermedades raras (ER) como aquellas que, con peligro de muerte o invalidez crónica, presentan una prevalencia inferior a 5 casos por cada 10.000 habitantes. La *Estrategia en ER* del Sistema Nacional de Salud, aprobada en 2009 y actualizada en 2014, recomienda desarrollar registros autonómicos de enfermedades raras (RAER) y uno estatal.

Los proyectos *REpIER* y *Spain-RDR* del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) impulsaron la creación y regulación del 94% de los RAER; y tras más de 10 años de iniciativas y trabajos para mejorar el conocimiento de la epidemiología de las ER en España, se logró implementar el Registro Estatal de Enfermedades Raras (ReeR) en 2015, convirtiéndose en uno de los primeros sistemas de vigilancia poblacional de enfermedades crónicas de ámbito estatal.

El manual de procedimientos del ReeR es el resultado del consenso entre los RAER, Ministerio de Sanidad, ISCIII y asociaciones de pacientes. La metodología participativa empleada para la implementación y puesta en funcionamiento del ReeR es considerada un valor añadido.

El sistema de información implementado va a permitir mejorar el conocimiento sobre la prevalencia y distribución de las ER en España.

Palabras clave: Enfermedades raras, Registro, Vigilancia, Sistemas de información, Epidemiología, Prevalencia.

ABSTRACT

Surveillance of rare diseases in Spain: Spanish Registry of Rare Diseases (ReeR)

Traditionally, epidemiological surveillance has focused on infectious diseases, but the concept of Public Health surveillance, introduced in Spain with the *Law 33/2011*, is broader and includes chronic diseases. Health strategies for these diseases need epidemiological information to improve understanding of socio-health needs and to facilitate the efficient management of resources.

The European Union defines rare diseases (RD) as those that, being life-threatening or chronically debilitating, have a prevalence of less than 5 cases per 10,000 inhabitants. The *RD Strategy* of the National Health System, approved in 2009 and updated in 2014, recommends the development of regional registries of rare diseases (RAER), in addition to a national registry.

The *REpIER* and *Spain-RDR* projects of the Institute of Health Carlos III (ISCIII) promoted the creation and regulation of 94% of the RAER. After more than 10 years of initiatives and work to improve the knowledge of RD's epidemiology in Spain, it was possible to implement the Spanish Registry of Rare Diseases (ReeR) in 2015, becoming one of the first population surveillance systems for chronic diseases of state scope.

The ReeR procedures manual is the result of consensus between the RAER, the Ministry of Health, the ISCIII and the patient associations. The participatory methodology used for the implementation and launching of ReeR is considered an added value.

The information system implemented will allow improving knowledge about the prevalence and distribution of RD in Spain.

Key words: Rare diseases, Registry, Surveillance, Information systems, Epidemiology, Prevalence.

ANTECEDENTES

Vigilancia en Salud Pública: La vigilancia epidemiológica es una de las funciones más antiguas de la Salud Pública (SP) y constituye el marco óptimo para el control de las enfermedades. Su definición incluye todos los ámbitos en los que la autoridad sanitaria interviene por lo que es considerada una función de Estado⁽¹⁾. Además, es el origen de la decisión basada en la evidencia en SP y tiene valor incluso cuando no existen intervenciones posibles, ya que sus hallazgos contribuyen a la planificación o inspiran nuevas líneas de investigación⁽²⁾.

En España, la SP se desarrolló a lo largo del siglo XX, siendo el primer hito legislativo la *Instrucción General de Sanidad Pública* de 1904^(3,4). En enero de 1919 se publicó el Real Decreto (RD) relativo a disposiciones generales sobre prevención de enfermedades infecciosas⁽⁵⁾ y, 26 años después, el *Decreto de 26 de julio de 1945 por el que se aprueba el Reglamento para la lucha contra las Enfermedades Infecciosas, Desinfección y Desinsectación*⁽⁶⁾ (en cumplimiento de la *Ley de 25 de noviembre de 1944 de Bases de Sanidad Nacional*⁽⁷⁾).

En mayo de 1981 surgió bruscamente en España el síndrome del aceite tóxico⁽⁸⁾, y la Resolución de 22 de diciembre de 1981 incluyó a la lista de enfermedades de declaración obligatoria (EDO), entre otras, la intoxicación alimentaria⁽⁹⁾. Meses después se complementó el *Reglamento de Lucha contra las Enfermedades Infecciosas* en lo concerniente a las EDO con la publicación del *Real Decreto 2050/1982, de 30 de julio*⁽¹⁰⁾. La **tabla 1** detalla las normativas correspondientes.

Ya tras la promulgación de la *Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad*⁽¹¹⁾, se creó la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) en 1995⁽¹²⁾, con el objetivo fundamental de enmarcar un sistema estatal de

vigilancia en España que cuenta con una estructura sanitaria descentralizada⁽¹³⁾, y una lista de 33 EDO, que en 2015 pasó a contener un total de 60 enfermedades transmisibles⁽¹⁴⁾. Los sistemas de vigilancia incluidos en RENAVE están orientados al seguimiento y evaluación de estrategias dirigidas a prevenir, controlar o eliminar las EDO⁽¹⁵⁾.

El concepto de vigilancia en SP se incorporó en España con la *Ley 33/2011 General de Salud Pública*⁽¹⁶⁾, abriendo un amplio campo de desarrollo e incluyendo las principales enfermedades crónicas y los determinantes de salud⁽²⁾. Sin embargo, cuatro años después no existía ningún sistema estatal para la vigilancia poblacional de enfermedades crónicas, aunque sí algunas iniciativas locales⁽¹⁷⁾.

La información sobre enfermedades crónicas se encuentra muy dispersa, dado que la gestión de las principales fuentes de información y su análisis se desarrollan desde diferentes estructuras. Además, no se suelen integrar múltiples fuentes de información que proporcionen una visión global acerca de la carga de enfermedad y sus factores de riesgo⁽¹⁸⁾. Las estrategias de salud para las enfermedades crónicas, impulsadas y desarrolladas durante las últimas décadas por las autoridades sanitarias, necesitan disponer de información epidemiológica sistemática y periódica para facilitar la planificación eficiente de recursos, una oferta de servicios sociosanitarios mejor adaptados a las necesidades y evaluar su impacto en la comunidad a partir de los cambios observados en indicadores poblacionales de estilos de vida, incidencia, mortalidad prematura, discapacidad, dependencia o calidad de vida⁽¹⁵⁾.

Es necesario fomentar políticas de apoyo para la vigilancia de enfermedades crónicas al más alto nivel, siendo uno de los retos para su desarrollo el generar mecanismos que permitan integrar la información desde diferentes

Tabla 1
Normativa española relacionada con la Salud Pública, la vigilancia epidemiológica
e iniciativas sobre enfermedades raras.

Iniciativa	Normativa	Publicación
Vigilancia en Salud Pública		
Sanidad General y Salud Pública	Instrucción General de Sanidad Pública	Gaceta de Madrid núm. 22, de 22 de enero de 1904 y Gaceta de Madrid núm. 23, de 23 de enero de 1904
	Ley de 25 de noviembre de 1944 de Bases de Sanidad Nacional	BOE núm. 331, de 26 de noviembre de 1944
	Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad	BOE núm. 102, de 29 de abril de 1986
	Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública	BOE núm. 240, de 5 de octubre de 2011
Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO)	Real Decreto 1919 relativo a disposiciones generales sobre prevención de las enfermedades infecciosas	Gaceta de Madrid núm. 23, de 23 de enero de 1919
	Decreto de 26 de julio de 1945 por el que se aprueba el Reglamento para la lucha contra las Enfermedades Infecciosas, Desinfección y Desinsectación	BOE núm. 217, de 5 de agosto de 1945
	Resolución de 22 de diciembre de 1981, de la Dirección General de Salud Pública, por la que se modifica la lista de enfermedades de declaración obligatoria	BOE núm. 13, de 15 de enero de 1982
	Real Decreto 2050/1982, de 30 de julio, por el que se complementa el Reglamento de Lucha contra las Enfermedades Infecciosas, Desinfección y Desinfección en lo concerniente a las enfermedades de declaración obligatoria	BOE núm. 205, de 27 de agosto de 1982
Creación de RENAVE	Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica	BOE núm. 21, de 24 de enero de 1996
Modificación de RENAVE	Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, relativos a la lista de enfermedades de declaración obligatoria, modalidades de declaración y enfermedades endémicas de ámbito regional	BOE núm. 65, de 17 de marzo de 2015

Tabla 1 (continuación)
**Normativa española relacionada con la Salud Pública, la vigilancia epidemiológica
 e iniciativas sobre enfermedades raras.**

Iniciativa	Normativa	Publicación
Iniciativas sobre Enfermedades Raras		
Creación del CISAT	Real Decreto 1893/1996, de 2 de agosto, de estructura orgánica básica del Ministerio de Sanidad y Consumo, de sus organismos autónomos y del Instituto Nacional de la Salud	BOE núm. 189, de 6 de agosto de 1996
Creación del CISATER	Orden de 27 de diciembre de 2001 sobre creación de centros en el Instituto de Salud "Carlos III"	BOE núm. 10, de 11 de enero de 2002
Desarrollo de RETICS	Orden SCO/709/2002, de 22 de marzo, por la que se convoca la concesión de ayudas para el desarrollo de Redes Temáticas de Investigación Cooperativa.	BOE núm. 80, de 3 de abril de 2002
SIS del SNS	Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud.	BOE núm. 128, de 29 de mayo de 2003
Creación del IIER	Orden SCO/3158/2003, de 7 de noviembre, por la que se crea el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras.	BOE núm. 273, de 14 de noviembre de 2003
Creación del Registro de ER y Banco de Muestras (RPER y BioNER)	Orden SCO/1730/2005, de 31 de mayo, por la que se crean y suprimen ficheros de datos de carácter personal gestionados por el Departamento	BOE núm. 138, de 10 de junio de 2005
Creación del CIBERER	Resolución de 30 de marzo de 2006, del Instituto de Salud Carlos III, por la que se convocan ayudas destinadas a financiar estructuras estables de investigación cooperativa, en el área de biomedicina y ciencias de la salud, en el marco de la iniciativa Ingenio 2010, programa Consolider, acciones CIBER.	BOE núm. 83, de 7 de abril de 2006
Designación y acreditación de CSUR	Real Decreto 1302/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las bases del procedimiento para la designación y acreditación de los centros, servicios y unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud.	BOE núm. 270, de 11 de noviembre de 2006
Creación del CREER	Orden SAS/2007/2009, de 20 de julio, por la que se crea y regula el centro de referencia estatal de atención a personas con enfermedades raras y sus familias, en Burgos.	BOE núm. 179, de 25 de julio de 2009
Modificación de RPER y BioNER	Resolución de 26 de abril de 2013, del Instituto de Salud Carlos III, por la que se crean y modifican ficheros de datos de carácter personal	BOE núm. 111, de 9 de mayo de 2013
Creación del ReeR	Real Decreto 1091/2015, de 4 de diciembre, por el que se crea y regula el Registro Estatal de Enfermedades Raras.	BOE núm. 307, de 24 de diciembre de 2015

fuentes y entre distintas estructuras para su posterior análisis global⁽¹⁸⁾.

Enfermedades raras: A finales de 1999, la Comisión Europea aprobó el *Programa de acción comunitaria sobre las enfermedades raras*(ER) en el que adoptaba la definición de ER como aquellas que, con peligro de muerte o invalidez crónica, tienen una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes⁽¹⁹⁾.

En España, la primera iniciativa nacional relacionada con las ER tuvo lugar en 1996, cuando se creó el Centro de Investigación sobre el Síndrome del Aceite Tóxico del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)⁽²⁰⁾, que en 2001 pasó a denominarse Centro de Investigación del Síndrome del Aceite Tóxico y Enfermedades Raras (CISATER)⁽²¹⁾. En 2002, el ISCIII estableció las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa Sanitaria (RETICS)⁽²²⁾, aprobándose un año después, entre otras, la Red Epidemiológica de Investigación en Enfermedades Raras (REpIER). También en 2003, el CISATER pasó a denominarse Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), estructurando sus funciones en 4 planes de acción: investigación, marco técnico-asistencial, docencia e información⁽²³⁾.

La REpIER, integrada por dieciséis centros/grupos de investigación pertenecientes a once comunidades autónomas y por el propio ISCIII, identificó los registros de ER existentes y su funcionalidad⁽²⁴⁾, desarrolló el primer atlas de distribución geográfica de ER en España⁽²⁵⁾ y planteó un marco de necesidades en torno a las ER, reconocidas en la *Ponencia de estudio encargada de analizar la especial situación de los pacientes con enfermedades raras*, presentada en el Senado en febrero de 2006⁽²⁶⁾. Dicha Ponencia hace referencia al objetivo de la Administración Central de garantizar la cohesión, la calidad y la equidad del sistema. Así, el *Real Decreto 1302/2006, de 10 de noviembre*,

estableció las bases del procedimiento para la designación y acreditación de los Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) del Sistema Nacional de Salud (SNS)⁽²⁷⁾, en los que concentrar los casos de ER y de otras enfermedades que también precisen de técnicas, tecnologías y procedimientos de elevado nivel de especialización, ya que la experiencia y mantener ciertos volúmenes de actividad resulta esencial para su adecuada atención. También en 2006 se constituyó, por iniciativa del ISCIII, el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), cuyo objetivo es aumentar el conocimiento sobre estas enfermedades fortaleciendo, entre otros, las bases de datos y los bancos de ADN⁽²⁸⁾.

Un año después de la presentación de la Ponencia, el Pleno del Senado aprobó el informe en el que se instaba al Gobierno a poner en marcha un plan nacional de acción para las ER que gestionara todos los recursos asistenciales y coordinara todas las iniciativas autonómicas. Este objetivo fue logrado en junio de 2009 con la aprobación de la Estrategia en ER del SNS por el Consejo Interterritorial del SNS (CISNS)⁽²⁹⁾. Paralelamente, el Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO) creó el Centro de Referencia Estatal de atención a personas con Enfermedades Raras y sus familias (CREER), en Burgos, con alta especialización en servicios de atención y apoyo a familias y cuidadores, y también de promoción de la autonomía personal y la participación social de las personas con dichas enfermedades⁽³⁰⁾. También en 2009 se puso en marcha, desde el punto de vista práctico, el *Registro de Enfermedades Raras y Banco de Muestras*⁽³¹⁾, creado oficialmente en el año 2005 por el IIER⁽³²⁾, y que ha dado lugar a los actuales *Registro de Pacientes de Enfermedades Raras* (RPER) y *Biobanco Nacional de Enfermedades Raras* (BioNER)^(33,34).

En 2011 el ISCIII se adhirió al *International Rare Diseases Research Consortium* (IRDiRC)

y consolidó la Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación (proyecto Spain-RDR), en la que participaron todas las comunidades autónomas, lideradas por el IIER⁽³¹⁾. El objetivo de esta red fue el desarrollo de la metodología más apropiada para implementar registros de base poblacional que pudiesen informar sobre la prevalencia y distribución de las enfermedades raras en España^(35,36), siguiendo las recomendaciones europeas⁽³⁷⁾, y llevó a cabo un estudio piloto⁽³⁸⁾. Tras finalizar el proyecto en el año 2015, el Ministerio de Sanidad creó el *Registro Estatal de Enfermedades Raras* (ReeR) en respuesta a la necesidad de datos consolidados sobre la carga que suponen estas enfermedades⁽³⁹⁻⁴²⁾, y convirtiéndose una de las primeras iniciativas de ámbito estatal para la vigilancia poblacional de enfermedades crónicas.

IMPLEMENTACIÓN DEL REGISTRO ESTATAL DE ENFERMEDADES RARAS

La Estrategia en ER del SNS recoge en uno de sus objetivos la necesidad de obtener la información epidemiológica necesaria que permita el desarrollo de políticas sociales, sanitarias y de investigación, recomendando fomentar el desarrollo e implementación de sistemas de información o registros autonómicos de ER (RAER) y de un registro estatal⁽²⁹⁾. Impulsadas por los proyectos REpIER y Spain-RDR del IIER, la mayoría de las comunidades autónomas fueron implementando sus correspondientes RAER (tabla 2), y resultaba necesario establecer una normativa que permitiera una adecuada colaboración y coordinación entre ellos.

Así, el 24 de diciembre de 2015 se publicó en el Boletín Oficial del Estado (BOE) el *Real Decreto 1091/2015, de 4 de diciembre*, por el que se crea y regula el ReeR⁽⁴³⁾, que posee naturaleza administrativa y se integra en el Sistema

de Información Sanitaria (SIS) del SNS previsto en la *Ley 16/2003, de 28 de mayo*, de cohesión y calidad del SNS⁽⁴⁴⁾, con el objetivo de garantizar la disponibilidad de la información y la comunicación recíproca entre las administraciones sanitarias. Su finalidad es proporcionar información epidemiológica sobre ER para orientar la planificación y gestión sanitaria. Está constituido por todos los RAER y adscrito a la Dirección General de SP del Ministerio de Sanidad (MS), siendo éste el órgano responsable del fichero y de la coordinación del ReeR con los RAER.

El tratamiento de los datos del ReeR fue encomendado al ISCIII en febrero de 2017, y en marzo de 2020 se publicó el convenio entre el MS y el ISCIII para la custodia y gestión del ReeR⁽⁴⁵⁾, tal y como prevé el *RD 1091/201543*. Dicho RD establece también que le corresponde al MS, en coordinación con los RAER y el ISCIII, la elaboración, actualización y aprobación, previo informe favorable del CISNS, de un manual de procedimientos con todos los aspectos necesarios para el funcionamiento del registro. El manual debe concretar y definir el contenido del ReeR y detallar los términos según los cuales los RAER deben validar y comunicar los datos.

El primer paso de la implementación del ReeR fue crear un grupo de trabajo (GT-ReeR), constituido por representantes de los RAER, el ISCIII, el MS y dos federaciones de asociaciones de pacientes con ER: la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), que agrupa 385 entidades⁽⁴⁶⁾, y la Federación Española de Enfermedades Neuromusculares (ASEM), que reúne otras 29 asociaciones⁽⁴⁷⁾.

Las funciones del GT-ReeR son: 1) definir el modelo de información para representar el conjunto de datos necesarios para el registro, así como los recursos terminológicos necesarios para su conformación; 2) elaborar y actualizar

Tabla 2**Normativa autonómica relacionada con la creación, regulación y modificación de sistemas de información y registros de enfermedades raras, así como de sus ficheros correspondientes.**

Comunidad Autónoma	Normativa	Publicación(*)
Andalucía	ORDEN de 3 de mayo de 2010, por la que se crea el fichero con datos de carácter personal Registro de Enfermedades Raras de Andalucía.	BOJA 100 de 25-05-2010
	Orden de 21 de junio de 2013, por la que se modifica la Orden de 3 de mayo de 2010, por la que se crea el fichero con datos de carácter personal Registro de Enfermedades Raras de Andalucía.	BOJA 126 de 01-07-2013
Aragón	ORDEN de 19 de febrero de 2013, del Departamento de Sanidad, Bienestar Social y Familia, por la que se crea el Sistema de Información de Enfermedades Raras y el Registro de Enfermedades Raras de la Comunidad Autónoma de Aragón.	BOA 53 de 15-03-2013
	DECRETO 140/2013, de 29 de agosto, del Gobierno de Aragón, por el que se crea el fichero de datos de carácter personal “Registro de Enfermedades Raras de la Comunidad Autónoma de Aragón”.	BOA 181 de 13-09-2013
Principado de Asturias	Resolución de 22 de abril de 2013, de la Consejería de Sanidad, por la que se crea el Sistema de Información de Enfermedades Raras del Principado de Asturias (SIERA).	BOPA 98 de 29-04-2013
	Resolución de 26 de abril de 2013, de la Consejería de Sanidad, por la que se crea en el Servicio de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Salud Pública, el fichero automatizado de datos de carácter personal denominado “Registro del Sistema de Información en Enfermedades Raras de Asturias”.	BOPA 103 de 06-05-2013
Illes Balears	Orden del Consejero de Salud, Familia y Bienestar Social de 18 de enero de 2013 por la que se crea el fichero de datos de carácter personal denominado Registro Poblacional de Enfermedades Raras de la Comunidad Autónoma de las Illes Balears.	BOIB 14 de 29-01-2013
Canarias	ORDEN de 1 de agosto de 2011, por la que se crea el fichero de datos de carácter personal Registro Poblacional de Defectos Congénitos y Enfermedades Raras de la Comunidad Autónoma de Canarias.	BOC 162 de 18-08-2011
	ORDEN de 26 de febrero de 2016, por la que se modifica la Orden de 1 de agosto de 2011, por la que se crea el fichero de datos de carácter personal “Registro Poblacional de Defectos Congénitos y Enfermedades Raras de la Comunidad Autónoma de Canarias”.	BOC 46 de 08-03-2016
Cantabria	Orden SAN/25/2012, de 4 de julio de 2012, por la que se crea el sistema de información sobre enfermedades raras de la Comunidad Autónoma de Cantabria.	BOC 139 de 18-07-2012
	Orden SAN/8/2013 de 11 de febrero, por la que se crea el Fichero de Datos de Carácter Personal del Registro Poblacional de Enfermedades Raras y Anomalías Congénitas de Cantabria.	BOC 38 de 25-02-2013

Tabla 2 (continuación)**Normativa autonómica relacionada con la creación, regulación y modificación de sistemas de información y registros de enfermedades raras, así como de sus ficheros correspondientes.**

Comunidad Autónoma	Normativa	Publicación(*)
Castilla y León	ORDEN SAN/233/2013, de 4 de abril, por la que se crea el fichero automatizado de datos de carácter personal denominado «Registro poblacional de enfermedades raras de Castilla y León - ENRA».	BOCYL 74 de 18-04-2013
	ORDEN SAN/113/2014, de 18 de febrero, por la que se crea el Registro Poblacional de Enfermedades Raras de la Comunidad Autónoma de Castilla y León. (RERCyL).	BOCYL 41 de 28-02-2014
Castilla - La Mancha	Orden de 22/09/2010, de la Consejería de Salud y Bienestar Social, por la que se crea el Registro de Enfermedades Raras de Castilla-La Mancha.	DOCLM 189 de 29-09-2010
	Orden de 13/12/2011, de la Consejería de Presidencia y Administraciones Públicas, de creación, modificación y supresión de ficheros con datos de carácter personal de varias consejerías.	DOCLM 14 de 19-01-2012
Cataluña	ORDEN SLT/25/2014, de 3 de febrero, por la que se actualiza la regulación de los ficheros que contienen datos de carácter personal del Departamento de Salud y de sus entidades vinculadas o dependientes.	DOGC 6559 de 11-02-2014
	ORDEN SLT/23/2015, de 22 de enero, de modificación de la Orden SLT/25/2014, de 3 de febrero, por la que se actualiza la regulación de los ficheros que contienen datos de carácter personal del Departamento de Salud y de sus entidades vinculadas o dependientes, y de actualización de su anexo.	DOGC 6804 de 05-02-2015
Comunitat Valenciana	ORDEN 4/2012, de 7 de marzo, de la Conselleria de Sanidad, por la que se crea el Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunitat Valenciana.	DOGV 6748 de 04-04-2012
Extremadura	ORDEN de 14 de mayo de 2004, por la que se crea el Sistema de Información sobre Enfermedades Raras en la Comunidad Autónoma de Extremadura.	DOE 59 de 25-05-2004
Galicia	DECRETO 168/2018, de 20 de diciembre, por el que se crea y regula el Registro de Pacientes con Enfermedades Raras de la Comunidad Autónoma de Galicia.	DOG 4 de 07-01-2019
Comunidad de Madrid	ORDEN 571/2015, de 9 de junio, del Consejero de Sanidad, por la que se crea el Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid (SIERMA) y se establece el procedimiento de comunicación, por parte de los centros y profesionales sanitarios, para su inclusión en el SIERMA.	BOCM 143 de 18-06-2015

Tabla 2 (continuación)

Normativa autonómica relacionada con la creación, regulación y modificación de sistemas de información y registros de enfermedades raras, así como de sus ficheros correspondientes.

Comunidad Autónoma	Normativa	Publicación(*)
Región de Murcia	Orden de 16 de diciembre de 2009 de la Consejería de Sanidad y Consumo por la que se crean y modifican ficheros con datos de carácter personal gestionados por la Consejería de Sanidad y Consumo de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia (Anexo I.1. Sistema de Información sobre Enfermedades Raras, SIER).	BORM 5 de 08-01-2010
	Decreto nº 223/2015, de 16 de septiembre, por el que se establecen los criterios de gestión y funcionamiento del Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia.	BORM 216 de 18-09-2015
Comunidad Foral de Navarra	ORDEN FORAL 69/2013, de 19 de junio, de la Consejera de Salud, por la que se crea y regula el Registro Poblacional de Enfermedades Raras de Navarra y se crea el fichero de datos de carácter personal correspondiente.	BON 130 de 09-07-2013
País Vasco	DECRETO 473/2013, de 30 de diciembre, de creación y funcionamiento del Registro de Enfermedades Raras de la Comunidad Autónoma de Euskadi.	BOPV 11 de 17-01-2014
La Rioja	Orden 4/2013, de 2 de mayo, de la Consejería de Salud y Servicios Sociales por la que se modifica la Orden 4/2012, de 28 de mayo, de la Consejería de Salud y Servicios Sociales, por la que se aprueba la relación de ficheros de datos de carácter personal de esta Consejería.	BOLR 57 de 08-05-2013
	Orden 3/2016, de 24 de febrero, de la Consejería de Salud, por la que se aprueba la relación de los ficheros de datos de carácter personal de la Consejería.	BOLR 24 de 29-02-2016

(*) BOJA = Boletín Oficial de la Junta de Andalucía; BOA = Boletín Oficial de Aragón; BOPA = Boletín Oficial del Principado de Asturias; BOIB = Butlletí Oficial de les Illes Balears; BOC = Boletín Oficial de Canarias; BOC = Boletín Oficial de Cantabria; BOCYL = Boletín Oficial de Castilla y León; DOCLM = Diario Oficial de Castilla – La Mancha; DOGC = Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya; DOVC = Diari Oficial de la Generalitat Valenciana; DOE = Diario Oficial de Extremadura; DOG = Diario Oficial de Galicia; BOCM = Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid; BORM = Boletín Oficial de la Región de Murcia; BON = Boletín Oficial de Navarra; BOPV = Boletín Oficial del País Vasco; BOLR = Boletín Oficial de La Rioja.

el manual de procedimientos del ReeR; 3) estudiar, valorar y establecer la incorporación de ER al registro; y 4) definir la difusión de resultados, así como las modalidades y condiciones de cesión de información y de acceso a los datos del ReeR.

MODELO DE INFORMACIÓN Y TERMINOLOGÍA DE REFERENCIA PARA EL REER

La creación del ReeR implica la conformación y emisión, por parte de cada RAER a un

repositorio común, de un conjunto de datos acordados que han de responder a las necesidades de contenido definidas por el GT-ReeR. Así, se diseñó un modelo compartido de información adaptado que permite representar de manera estructurada y homogénea el conjunto de datos del ReeR, definiendo de manera consensuada la estructura, la cardinalidad, la obligatoriedad y los valores permitidos para cada una de sus variables. La estructura final del fichero se aprobó en 2018. El modelo se implementó en *eXtensible Markup Language* (XML) y se formalizó con *XML Schema* (XSD).

Además, se definió un conjunto de conceptos SNOMED-CT⁽⁴⁸⁾ para codificar ER y también su equivalencia con otros sistemas de codificación (ORPHA y CIE-10-ES⁽⁴⁹⁾), dando lugar al Refset de ER de la extensión española de SNOMED CT. Para explorar este recurso se implementó un visor web, disponible en el portal del MS entre los recursos de normalización terminológica⁽⁵⁰⁾.

SNOMED-CT es la terminología clínica integral, multilingüe y codificada de mayor amplitud, precisión e importancia desarrollada en el mundo que permite una nomenclatura estandarizada de las enfermedades. Así, fue establecida por el MS como terminología de referencia para la Historia Clínica Digital del SNS⁽⁵¹⁻⁵³⁾. La finalidad de utilizar los códigos SNOMED-CT en el ReeR es hacer más fácil la interoperabilidad semántica entre sistemas clínicos heterogéneos que utilizan diferentes clasificaciones y codificaciones para registrar información^(54,55). De hecho, en 2015, la Organización Internacional para el Desarrollo de Normas de Terminología de la Salud (IHTSDO) y el Instituto Nacional de la Salud y de la Investigación Médica francés (INSERM) se comprometieron a una colaboración para vincular la terminología SNOMED CT (dependiente de IHTSDO) y la nomenclatura de Orphanet

(sustentada por INSERM) y mejorar así la visibilidad de las ER en los SIS; este acuerdo fue renovado en 2020 por el beneficio mutuo que supone el trabajo conjunto⁽⁵⁶⁾.

MANUAL DE PROCEDIMIENTOS

El GT-ReeR elaboró un manual de procedimientos consensuado, informado favorablemente por el CISNS en junio de 2017. El manual incluye información sobre: definición de caso, fuentes de información, conjunto mínimo de datos, circuito y flujo de la información (de los RAER al ReeR, y viceversa), indicadores epidemiológicos, elaboración de informes y difusión de resultados, y acceso y cesión de información. La última actualización del manual fue consensuada por el GT-ReeR el 19 de enero de 2021, quedando pendiente su aprobación por el CISNS.

La definición de caso incluye criterios de persona, enfermedad y validación:

- Residencia habitual en España (según tarjeta sanitaria) en el momento de su inclusión en el RAER correspondiente y no haber fallecido antes del 1 de enero de 2010.
- Casos nacidos vivos y con clínica (excluidos diagnósticos prenatales de no-natos y portadores presintomáticos o asintomáticos).
- Caso notificado por profesional asistencial, y/o desde un registro con validación clínica, y/o diagnóstico confirmado por historia clínica, y/o cumple criterios específicos para la ER.

La metodología del ReeR está basada en la búsqueda activa y sistemática de casos en múltiples fuentes y SIS, incluyendo en algunos casos la notificación clínica directa. Para normalizar el procedimiento de captura y validación de casos, el GT-ReeR elaboró fichas de

validación de las ER, que incluyen: nombre, sinónimos, definición, origen y clasificación de la enfermedad; variantes y codificaciones; tratamiento farmacológico; fuentes y criterios de validación; y definiciones de caso probable y dudoso, además de un apartado de observaciones. Las fichas de validación detallan los cruces de fuentes considerados adecuados para validar un caso (criterios específicos para cada ER), basándose en los valores predictivos positivos (VPP) estimados por los RAER⁽⁵⁷⁾. Asimismo, para facilitar el análisis de sensibilidad de cada registro, se prepararon sendas fichas de captación, en las que se indican las fuentes y los períodos explorados por cada RAER.

Los casos validados tienen asignados, al menos, el código ORPHA de mayor granularidad posible (mínima de trastorno) y un identificador SNOMED-CT específico, y se comunican anualmente desde los RAER durante el segundo semestre de cada año. Cada notificación al ReeR debe incluir casos prevalentes desde 2010 hasta dos años antes del año de envío, así como las actualizaciones correspondientes a envíos previos. Los casos probables o dudosos se reservan en los RAER para futuras revisiones.

A finales de 2020, los RAER comenzaron a comunicar, conforme al manual de procedimientos, los casos validados que tenían registrados de las ER con ficha de validación aprobada por el GT-ReeR. Para el envío de información se disocian los datos identificativos de los de salud en dos ficheros XML independientes. Los RAER tienen acceso a todos los casos del repositorio del ReeR con residencia en su ciudad o comunidad autónoma, independientemente del RAER que los haya notificado. La aplicación del ReeR cuenta con un módulo de gestión de casos duplicados inter-RAER, así

como un módulo de análisis que permitirá explotar la información.

ENFERMEDADES RARAS VIGILADAS POR EL REER

El listado de ER de vigilancia obligatoria para todos los RAER es acordado por el GT-ReeR, se revisa anualmente y se va ampliando progresivamente.

Los RAER, en base a su experiencia previa, proponen un conjunto de ER para ser analizadas. Posteriormente, se organizan subgrupos de trabajo específicos para cada ER propuesta (mínimo 3 RAER) que desarrollan estudios de validación y calculan el VPP de los SIS disponibles y de la combinación de varios SIS. Cada subgrupo propone al GT-ReeR, para su discusión y consenso, los criterios específicos de validación para la ER estudiada y su correspondiente ficha, y acuerda si procede aprobar la ficha e incorporar la ER al listado de registro obligatorio. Las fichas son susceptibles de revisión y actualización periódica.

En el año 2018 se aprobaron las fichas de 10 ER: complejo de esclerosis tuberosa, displasia renal, enfermedad de Huntington^(58,59), enfermedad de Wilson⁽⁵⁷⁾, fenilcetonuria, fibrosis quística⁽⁶⁰⁾, esclerosis lateral amiotrófica⁽⁶¹⁾, hemofilia A, y síndromes de Goodpasture y de Marfan. Y en 2019 se añadieron 12 ER más: ataxia de Friedreich, Atrofia Muscular Espinal proximal, Distrofia miotónica de Steinert, Enfermedades de Fabry, de Gaucher, de Niemann Pick y de Rendu-Osler, Osteogénesis imperfecta⁽⁶²⁾, y Síndromes de Angelman⁽⁶³⁾, de Beckwith Wiedemann, de Prader-Willi y de X frágil (tabla 3). Se han analizado más ER y otras están siendo estudiadas, pero falta aprobar sus respectivas fichas para poder incorporarlas al ReeR.

Tabla 3
Codificación de las enfermedades raras (granularidad trastorno)
con ficha de validación del ReeR aprobada.

Enfermedad	CIE-9-MC	CIE-10-ES	SNOMED-CT	ORPHA
Ataxia de Friedreich	334.0	G11.1	10394003	95
Atrofia muscular espinal proximal	335.10	G12.0 / G12.1	No contempla	70
Complejo Esclerosis Tuberosa	759.5	Q85.1	7199000	805
Displasia renal	753.15	Q61.4	204949001	93108
Displasia renal multiquistica o Riñón displásico multiquistico	753.15	Q61.4	737562008	1851
Distrofia miotónica de Steinert	359.21	G71.11	77956009	273
Enfermedad de Fabry	272.7	E75.21	16652001	324
Enfermedad de Gaucher	272.7	E75.22	190794006	355
Enfermedad de Huntington	333.4	G10	58756001	399
Enfermedad de Niemann Pick tipo A	272.7	E75.240	52165006	77292
Enfermedad de Niemann Pick tipo B	272.7	E75.241	39390005	77293
Enfermedad de Niemann Pick tipo C	272.7	E75.242	66751000	646
Enfermedad de Niemann Pick tipo D	272.7	E75.243	18927009	79289
Enfermedad de Rendu Osler	448.0	I78.0	21877004	774
Enfermedad de Wilson	275.1	E83.01	88518009	905
Esclerosis lateral amiotrófica	335.20	G12.21	86044005	803
Fenilcetonuria	270.1	E70.0 / E70.1	7573000	716
Fibrosis quística	277.0	E84*	190905008	586
Hemofilia A	286.0	D66	28293008	98878
Osteogénesis imperfecta	756.51	Q78.0	78314001	666
Síndrome de Angelman	759.89	Q93.51	76880004	72
Síndrome de Beckwith Wiedermann	759.89	Q87.3	81780002	116
Síndrome de Goodpasture	446.21	M31.0	236506009 / 50581000	375
Síndrome de Marfan	759.82	Q87.4*	19346006	558
Síndrome de Prader Willi	759.81	Q87.1	89392001	739
Síndrome de X frágil	759.83	Q99.2	205720009	908

1º) Esta tabla sólo recoge las enfermedades con granularidad trastorno, pero muchas de ellas presentan subtipos clínicos a los que algunas clasificaciones asignan códigos específicos. Los subtipos y su correspondiente codificación están recogidos en las correspondientes fichas de validación de cada ER; 2º) Orphanet asigna a la atrofia muscular espinal proximal (AME) granularidad de trastorno y contempla 4 subtipos; sin embargo, SNOMED-CT no contempla un código para la AME sin especificar subtipo y sólo considera la codificación de cada uno de ellos: 64383006 (tipo I), 128212001 (tipo II), 54280009 (tipo III), 85505000 (tipo IV); 3º) Cuando el código CIE-10-ES termina con un asterisco, significa que se recogen todos los códigos incluidos en esa raíz porque incluyen esa enfermedad o distintas manifestaciones de la misma.

DIFUSIÓN DE RESULTADOS

El GT-ReeR elabora anualmente un informe epidemiológico consensado que se difunde públicamente. El indicador epidemiológico elegido es la prevalencia puntual, a 31 de diciembre de cada año, por considerarse el más idóneo para las ER, ya que proporciona una medición de la morbilidad en la población y, por ello, puede orientar la prestación de servicios dirigidos a las necesidades específicas de pacientes y familiares. La información se presenta desagregada por grupo de edad, sexo y comunidad autónoma, siempre cumpliendo con la legislación vigente en protección de datos. Los resultados del primer envío de casos de los RAER al ReeR están publicados en el *Informe ReeR 2021: situación de las Enfermedades Raras en 2010-2018*, disponible en el portal web del MS⁽⁵⁰⁾.

CONCLUSIONES

Los proyectos REpIER (2003-2006) y, especialmente, Spain-RDR (2012-2015) impulsaron la creación y regulación de los registros autonómicos de enfermedades raras: antes de REpIER no existía ningún RAER en España; al inicio de Spain-RDR el 23,5% de las comunidades autónomas contaban con un registro poblacional de ER; y durante los 3 años y medio que el proyecto Spain-RDR contó con financiación se consiguió alcanzar el 94% de los RAER que hoy en día existen, integrados en el Registro Estatal de Enfermedades Raras.

Tras más de 10 años de iniciativas y trabajos para mejorar el conocimiento de la epidemiología de las enfermedades raras en España, se ha logrado la implementación del ReeR, convirtiéndose en uno de los primeros sistemas de vigilancia poblacional de enfermedades crónicas de ámbito estatal.

El ReeR dispone de un manual de procedimientos, resultado del consenso de los RAER,

la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), la Federación Española de Enfermedades Neuromusculares (ASEM), el ISCIII y el MS, con todos los aspectos necesarios para su funcionamiento. La metodología participativa empleada, destacando la incorporación de asociaciones de pacientes, es considerada un valor añadido.

El modelo de información del ReeR se formalizó utilizando una metodología incremental y tecnología XML/XSD, lo que permite adaptar el modelo, de manera ágil, a posibles cambios en los requisitos de datos.

El sistema de información implementado va a permitir mejorar el conocimiento sobre la prevalencia y distribución de las enfermedades raras en España.

AGRADECIMIENTOS

A todas las personas que participaron en REpIER, Spain-RDR y/o que forman parte del GT-ReeR, por todo el trabajo compartido. Al IIER-ISCIII, por todas las iniciativas que ha impulsado, dirigido y financiado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castellanos PL. La práctica de la vigilancia epidemiológica en la salud pública contemporánea. En: Martínez Navarro F, editor. Vigilancia epidemiológica. Madrid; 2004. p. 15–35.
2. Nogueira I, Alonso JP, Arteagoitia JM, Astray J, Cano R, de Pedro J, Gutiérrez G, Hervada X, Margolles M, Nicolau A, Núñez D, Pollán M, Ramos JM, Sierra MJ, Vanaclocha H. Vigilancia en salud pública: una necesidad inaplazable. *Gac Sanit.* 2017;31:283–285.
3. Ministerio de la Gobernación. Real Decreto de 12 de enero de 1904 aprobando con carácter definitivo la Instrucción General de Sanidad Pública (títulos I y II). *Gaceta de Madrid* número 22; 22 de enero de 1904: 273–275.

4. Ministerio de la Gobernación. Real Decreto de 12 de enero de 1904 aprobando con carácter definitivo la Instrucción General de Sanidad Pública (títulos III a V y anejos). Gaceta de Madrid número 23; 23 de enero de 1904: 290–295.
5. Ministerio de la Gobernación. Real Decreto de 10 de enero de 1919 relativo a disposiciones generales sobre prevención de las enfermedades infecciosas. Gaceta de Madrid número 23; 23 de enero de 1919: 308–310.
6. Ministerio de la Gobernación. Decreto de 26 de julio de 1945 por el que se aprueba el Reglamento para la lucha contra las Enfermedades Infecciosas, Desinfección y Desinsectación. Boletín Oficial del Estado número 217; 5 de agosto de 1945: 938-941.
7. Jefatura del Estado. Ley de 25 de noviembre de 1944 de Bases de Sanidad Nacional. Boletín Oficial del Estado número 331; 26 de noviembre de 1944: 8908–8936.
8. Polentinos-Castro E, Biec-Amigo T, Delgado-Magdalena M, Flores-Acosta JM, Sánchez-Perruca L, Rabanal-Carrera A, Viñas-Calvo A, Camarelles-Guillem, F. Enfermedades Crónicas y multimorbilidad en pacientes con Síndrome de Aceite Tóxico: estudio comparativo con población general. *Rev Esp Salud Publica*. 2021;95:6 de abril e202104047.
9. Ministerio de Sanidad y Consumo. Resolución de 22 de diciembre de 1981, de la Dirección General de Salud Pública, por la que se modifica la lista de enfermedades de declaración obligatoria. Boletín Oficial del Estado número 13; 15 de enero de 1982: 907.
10. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 2050/1982, de 30 de julio, por el que se complementa el Reglamento de Lucha contra las Enfermedades Infecciosas, Desinfección y Desinfección en lo concerniente a las enfermedades de declaración obligatoria. Boletín Oficial del Estado número 205; 27 de agosto de 1982: 23177–23187.
11. Jefatura del Estado. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. Boletín Oficial del Estado número 102; 29 de abril de 1986: 15207–15224.
12. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica. Boletín Oficial del Estado número 21; 24 de enero de 1996: 2153–2158.
13. De Mateo S, Regidor E, Martínez-Navarro F, Gutiérrez-Fisac JL, Tello O, Pachón I, Cano R, Sánchez-Serrano L, Hernández-Pezzi, G. Creación de la red nacional de vigilancia epidemiológica. ¿Fin, comienzo o continuación de una etapa? *Gac Sanit*. 1997;11:190–197.
14. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, relativos a la lista de enfermedades de declaración obligatoria, modalidades de declaración y enfermedades endémicas de ámbito regional. Boletín Oficial del Estado número 65; 17 de marzo de 2015: 24012–24015.
15. Mayoral Cortes JM, Aragonés Sanz N, Godoy P, Sierra Moros MJ, Cano Portero R, González Moran F, Pousa Ortega A. Las enfermedades crónicas como prioridad de la vigilancia de la salud pública en España. *Gac Sanit*. 2016;30:154–157.
16. Jefatura del Estado. Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública. Boletín Oficial del Estado número 240; 5 de octubre de 2011: 104593–104626.
17. Pousa A, Godoy P, Aragonés N, Cano R, Sierra MJ, González F, Mayoral JM. La vigilancia en España 3 años después de la entrada en vigor de la Ley General de Salud Pública. *Gac Sanit*. 2016;30:308–310.
18. Ramírez Fernández R, Ordóñez Iriarte JM. Vigilancia en salud pública: más allá de las enfermedades transmisibles. *Gac Sanit*. 2005;19:181–183.
19. Vicente E, Pruneda L, Ardanaz E. Paradoja de la rareza: a propósito del porcentaje de población afectada por enfermedades raras. *Gac Sanit* 2020;34:536–538.

20. Ministerio de Administraciones Públicas. Real Decreto 1893/1996, de 2 de agosto, de estructura orgánica básica del Ministerio de Sanidad y Consumo, de sus organismos autónomos y del Instituto Nacional de la Salud. Boletín Oficial del Estado número 189; 6 de agosto de 1996: 24304–24313.
21. Ministerio de Sanidad y Consumo. Orden de 27 de diciembre de 2001 sobre creación de centros en el Instituto de Salud “Carlos III.” Boletín Oficial del Estado número 10; 11 de enero de 2002: 1234–1237.
22. Ministerio de Sanidad y Consumo. Orden SCO/709/2002, de 22 de marzo, por la que se convoca la concesión de ayudas para el desarrollo de Redes Temáticas de Investigación Cooperativa. Boletín Oficial del Estado número 80; 3 de abril de 2002: 12742–12746.
23. Ministerio de Sanidad y Consumo. Orden SCO/3158/2003, de 7 de noviembre, por la que se crea el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Boletín Oficial del Estado número 273; 14 de noviembre de 2003: 40101–40103.
24. Zurriaga Lloréns O, Martínez García C, Arizo Luque V, Sánchez Pérez MJ, Ramos Aceitero JM, García Blasco MJ, Ferrari Arroyo MJ, Perestelo Pérez L, Ramalle Gómara E, Martínez Frías ML, Posada de la Paz M. Los registros de enfermedades en la investigación epidemiológica de las enfermedades raras en España. *Rev Esp Salud Publica*. 2006;80:249–257.
25. Botella Rocamora P, Zurriaga Llorens O, Posada de la Paz M, Martínez Benito MÁ, Bel Prieto E, Robustillo Rodela A, Ramalle Gómara E, Durán Plá E, Sánchez-Porro Valadés P. Atlas nacional provincial de enfermedades raras, 1999-2003. *RepiER*. Valencia; 2006. (Consultado 28/02/2021). Disponible en: https://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/Atlas_Nacional_Provincial_ER_LD2_prot.pdf
26. Comisión de Sanidad y Consumo, Comisión de Trabajo y Asuntos Sociales. Ponencia de estudio encargada de analizar la especial situación de los pacientes con enfermedades raras. Senado de España. 2006. (Consultado 28/02/2021). Disponible en: <https://www.senado.es/web/actividadparlamentaria/iniciativas/detalleiniciativa/index.html?id1=543&id2=000016&legis=8>
27. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 1302/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las bases del procedimiento para la designación y acreditación de los centros, servicios y unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud. Boletín Oficial del Estado número 270; 11 de noviembre de 2006: 39503–39505.
28. Ministerio de Sanidad y Consumo. Resolución de 30 de marzo de 2006, del Instituto de Salud Carlos III, por la que se convocan ayudas destinadas a financiar estructuras estables de investigación cooperativa, en el área de biomedicina y ciencias de la salud, en el marco de la iniciativa Ingenio 2010, programa Consolider, acciones CIBER. Boletín Oficial del Estado número 83; 7 de abril de 2006: 13770–13777.
29. Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. 2009. (Consultado 28/02/2021). Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/enfermedadesRaras.pdf>
30. Ministerio de Sanidad y Política Social. Orden SAS/2007/2009, de 20 de julio, por la que se crea y regula el centro de referencia estatal de atención a personas con enfermedades raras y sus familias, en Burgos. Boletín Oficial del Estado número 179; 25 de julio de 2009: 63345–63348.
31. Vicente E, Guevara M, Lasanta MJ, Ramos-Arroyo MA, Ardanaz E. Implementando un registro poblacional de enfermedades raras en España: la experiencia de Navarra. *Rev Esp Salud Publica*. 2018;92:19 de noviembre e201811082.
32. Ministerio de Sanidad y Consumo. Orden SCO/1730/2005, de 31 de mayo, por la que se crean y suprimen ficheros de datos de carácter personal gestionados por el Departamento. Boletín Oficial del Estado número 138; 10 de junio de 2005: 19987–19989.
33. Ministerio de Economía y Competitividad. Resolución de 26 de abril de 2013, del Instituto de Salud Carlos III, por

la que se crean y modifican ficheros de datos de carácter personal. Boletín Oficial del Estado número 111; 9 de mayo de 2013: 35332–35337.

34. Zurriaga Ó, Martínez J, Corrochano V, Cavero-Carbonell C. Registros y biobancos de enfermedades raras. Una oportunidad para avanzar. *Arbor*. 2018;194:a469.
35. Zoni AC, Domínguez Berjón MF, Barceló E, Esteban Vasallo MD, Abaitua I, Jiménez Villa J, Margolles Martins M, Navarro C, Posada M, Ramos Aceitero JM, Vázquez Santos C, Zurriaga Llorens O, Astray Mochales J, Spain-RDR group. Identifying data sources for a national population-based registry: the experience of the Spanish Rare Diseases Registry. *Public Health*. 2015;129:271–275.
36. Cavero-Carbonell C, Gras-Colomer E, Guaita-Calatrava R, López-Briones C, Amorós R, Abaitua I, Posada M, Zurriaga O. Consensus on the criteria needed for creating a rare-disease patient registry. A Delphi study. *J Public Health*. 2016;38:e178–186.
37. EUCERD Core Recommendations on Rare Disease Patient Registration and Data Collection. 2013. (Consultado 28/02/2021). Disponible en: <https://www.eurordis.org/content/eucerd-recommendations-rare-disease-registries-encourage-interoperability>
38. Vicente E, Guevara M, Lasanta MJ, Ramos-Arroyo MA, Ardanaz E. Red española de registros de enfermedades raras para la investigación: primeros resultados del proyecto Spain-RDR en Navarra. *An Sist Sanit Navar*. 2019;42:179–186.
39. Taruscio D, Vittozzi L, Choquet R, Heimdal K, Iskov G, Kodra Y, Landais P, Posada M, Stefanov R, Steinmueller C, Swinnen E. National Registries of Rare Diseases in Europe: an overview of the current situation and experiences. *Public Health Genomics*. 2015;18:20–25.
40. Baldovino S, Montserrat A, Taruscio D, Daina E, Roccatello D. Rare diseases in Europe: from a wide to a local perspective. *Isr Med Assoc J*. 2016;18:359–363.
41. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, Murphy D, Le Cam Y, Rath A. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet*. 2020;28:165–173.
42. Vicente E, Pruneda L, Ardanaz E. Regarding the estimations of people affected by rare diseases. *Eur J Hum Genet*. 2021;29:1032-1033.
43. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 1091/2015, de 4 de diciembre, por el que se crea y regula el Registro Estatal de Enfermedades Raras. Boletín Oficial del Estado número 307; 24 de diciembre de 2015: 121965–121970.
44. Jefatura del Estado. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. Boletín Oficial del Estado número 128; 29 de mayo de 2003: 20567–20588.
45. Ministerio de la Presidencia, Relaciones con las Cortes y memoria Democrática. Resolución de 28 de julio de 2020, de la Subsecretaría, por la que se publica el Convenio entre el Ministerio de Sanidad y el Instituto de Salud Carlos III, para la custodia y gestión del Registro Estatal de Enfermedades Raras. Boletín Oficial del Estado número 212; 6 de agosto de 2020: 65456–65466.
46. Federación Española De Enfermedades Raras (FEDER). Buscador de entidades [Internet]. (Consultado 07/07/2021). Disponible en: <https://enfermedades-raras.org/index.php/asociaciones/nuestros-socios>
47. Federación española de enfermedades neuromusculares (ASEM). Asociaciones pertenecientes a Federación ASEM [Internet]. (Consultado 07/07/2021). Disponible en: <https://www.asem-esp.org/articulos-de-la-web/entidades-federadas/>
48. SNOMED-CT: 5-Step briefing [Internet]. (Consultado 07/07/2021). Disponible en: <https://www.snomed.org/snomed-ct/five-step-briefing>

49. Rico J, Echevarría-González de Garibay LJ, García-López M, Guardiola-Villarraig S, Maceda-Roldán LA, Zurriaga Ó, Caverro-Carbonell C. The interoperability between the Spanish version of the International Classification of Diseases and ORPHAcodes: towards better identification of rare diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:121.
50. Ministerio de Sanidad. Documentos de Enfermedades raras. Plan de calidad para el Sistema Nacional de Salud [Internet]. (Consultado 19/10/2021) Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/excelencia/map/mapDocs.htm#enfermedadesRaras>
51. Romero Gutiérrez A, Varela Núñez C. Principios y estrategias de interoperabilidad semántica para los Sistemas de Información Clínicos del SNS [Internet]. 2014. (Consultado 07/07/2021). Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/hcdsns/areaRecursosSem/FactoriaDocs/MSSSI_PNT_20140630.pdf
52. Marco G, Romero A, Equipo HCDSNS. Procedimiento AM SNOMED CT SNS [Internet]. 2013. (Consultado 07/07/2021). Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/hcdsns/areaRecursosSem/snomed-ct/SNOMED_doc/HCDSNS_PSP_21012013_v5_0.pdf
53. Ministerio de Sanidad. Preguntas frecuentes sobre SNOMED-CT [Internet]. (Consultado 07/07/2021). Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/hcdsns/areaRecursosSem/snomed-ct/preguntas.htm>
54. Lee D, de Keizer N, Lau F, Cornet R. Literature review of SNOMED CT use. *J Am Med Informatics Assoc.* 2014;21:e11-e19.
55. Gaudet-Blavignac C, Foufi V, Bjelogrić M, Lovis C. Use of the systematized nomenclature of medicine clinical terms (snomed ct) for processing free text in health care: Systematic scoping review. *J Med Internet Res.* 2021;23:e24594.
56. INSERM and SNOMED International renew their collaborative agreement guiding the representation of Orphanet rare disease content into SNOMED CT's clinical terminology [Internet]. 2020. (Consultado 07/07/2021). Disponible en: <https://www.snomed.org/news-and-events/articles/inserm-snomed-collaboration-renewal>
57. Moreno-Marro S, Barrachina-Bonet L, Páramo-Rodríguez L, Alonso-Ferreira V, Guardiola-Villarraig S, Vicente E, García-López M, Palomar-Rodríguez J, Zoni AC, Zurriaga O, Caverro-Carbonell C. Enfermedad de Wilson en España: validación de fuentes utilizadas por los Registros de Enfermedades Raras. *Gac Sanit.* 2021;35:551-558.
58. Cáfaro Rovira M, Salom Castell MM. Prevalencia y mortalidad de la enfermedad de Huntington a partir del Registro Poblacional de Enfermedades Raras de las Islas Baleares durante el periodo 2010-2013. *Rev Española Salud Pública.* 2017;91: 16 de febrero e201702020.
59. Vicente E, Ruiz de Sabando A, García F, Gastón I, Ardanaz E, Ramos-Arroyo MA. Validation of diagnostic codes and epidemiologic trends of Huntington disease: a population-based study in Navarre, Spain. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:77.
60. Zoni AC, Domínguez-Berjón MF, Esteban-Vasallo MD, Sendra JM, Astray-Mochales J. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes in Madrid (Spain) and frequency of hospitalization. *Eur J Intern Med.* 2017;42:e14-15.
61. Jericó I, Elizalde-Beiras I, Pagola I, Torné L, Galbete A, Delfrade-Osinaga J, Vicente E. Clinical features and incidence trends of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Navarre, Spain, 2007-2018: a population-based study. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener.* 2021;22:401-409.
62. Gimeno-Martos S, Perez-Riera C, Guardiola-Villarraig S, Caverro-Carbonell C. Epidemiología de la osteogénesis imperfecta: una enfermedad rara en la Comunitat Valenciana. *Rev Esp Salud Publica.* 2017;91:28 de noviembre e201711045.
63. Domínguez-Berjón MF, Zoni AC, Esteban-Vasallo MD, Sendra-Gutiérrez JM, Astray-Mochales J. Main causes of hospitalization in people with Angelman syndrome. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2018;31:466-469.